

Citološki izvid – klasifikacija po Bethesda

Ana Pogačnik

Povzetek

Glavni namen snovalcev klasifikacije po Bethesda je bil ustvariti tako terminologijo sprememb na materničnem vratu, da bi bil citološki izvid Pap testa jasen in bi jasno odražal nadaljnjo obravnavo žensk. V Sloveniji smo leta 2006 spremenili klasifikacijo in se zelo približali Bethesda, sedaj pa smo se odločili, da jo v celoti prevzamemo. Glavne spremembe so naslednje: v novem izvidu je bris uporaben ali neuporaben. Negativni bris delimo na normalen bris in neneoplastične spremembe, ki poleg reaktivnih sprememb iz stare klasifikacije vsebujejo še tubarno metaplazijo, žlezne celice po histerektomiji, endometrijske celice po 40. letu starosti in folikularni cervicitis. Med patološkimi spremembami je na ploščatem epiteliju najpomembnejša razlika ta, da je namesto atipičnih metaplastičnih celic dodana zelo pomembna kategorija atipičnih ploščatih celic, ne moremo pa izključiti ploščatocelične lezije visoke stopnje. Patološke spremembe žleznih celic so razdeljene v 4 skupine. Priporočila v novi klasifikaciji niso več obvezna, saj je odločitev o nadaljnji obravnavi žensk z nekaterimi spremembami odvisna tudi od HPV-testiranja. Obvezni postopki so zapisani v Smernicah za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu.

Uvod

Klasifikacija po Bethesda je bila prvič predlagana leta 1988 kot model za interpretacijo citoloških sprememb na materničnem vratu. Glavni namen je bil poenotiti terminologijo in s tem tudi obravnavo z žensk s spremembami na materničnem vratu. Po večletnem testiranju klasifikacije so sistem analizirali na delavnici v Bethesda leta 1991 in jo čez 10 let na mednarodni konferenci s konsenzom poenotili v sedanjo obliko (1). V Sloveniji smo klasifikacijo sprememb na materničnem vratu spremenili leta 2006 (2), in sicer iz klasifikacije po Papanicolaou, ki so jo v začetku pregledovanja brisov materničnega vratu zdravih žensk uporabljali v vseh državah. Spremenjeno smo zelo približali klasifikaciji po Bethesda. Evropske smernice iz leta 2008 (3) priporočajo, da vse države uporabljajo klasifikacijo po Bethesda ali primerljive različice, zato smo se odločili, da bomo odpravili še preostale razlike.

Glavni cilj ocenjevanja sprememb v brisu materničnega vratu (BMV) je odkriti spremembe, ki so predstopnja raka. Zato je pomembno dobro poznati spremembe, ki brez zdravljenja zelo verjetno vodijo v rak materničnega vratu, in uporabljati klasifikacijo, ki jasno loči benigne spremembe ob patoloških, ki jih je treba bodisi slediti bodisi uporabiti dodatne diagnostične metode za opredelitev patološkega procesa in jih, če je potrebno, zdraviti. Spremembe so tako v uporabnosti BMV kot tudi v oceni benignega in patološkega BMV.

Uporabnost BMV

Prva sprememba v novi klasifikaciji je razdelitev uporabnosti BMV v dva razreda namesto v tri. BMV lahko ocenimo kot uporaben ali neuporaben. Uporaben je tisti, v katerem je najmanj 8000 celic ploščatega epitelija ali metaplastičnih celic, preglednega pa je 75% BMV. Če v BMV ni celic transformacijske zone, ga ne ocenimo kot manj uporabnega, vendar pa na napotnici označimo, da v njem ni endocervikalnih oz. metaplastičnih celic, kar mora ginekolog upoštevati pri nadaljnjem postopku.

Terminologija

Klasifikacija, ki jo uvajamo, je razdeljena na kategorijo *bris negativen*, v kateri sta podskupini *normalen bris* in *neneoplastične spremembe*, ter kategorijo *bris patološki*.

Bris negativen

a) *Normalen bris*

Izvid je normalen, če vsebuje celice ploščatega epitelija (intermediarni in superficialni sloj in v atrofiji celice parabazalnega sloja), endocervikalne žlezne celice, metaplastične celice, levkocite in bakterije. V prvi polovici menstruacijskega cikla lahko v brisu najdemo tudi celice odlusčenega endometrija. Pri odvzemih s krtačko lahko vidimo postrgane endometrijske celice spodnjega materničnega dela in histiocite. Celice spodnjega materničnega dela seveda ne predstavljajo povečanega tveganja za razvoj endometrijskega karcinoma, ampak so posledica preglobokega odvzema s krtačko.

b) *Neneoplastične spremembe*

Med neneoplastične spremembe spadajo različne benigne celične spremembe, ki ne pomenijo povečanega tveganja za razvoj neoplazije. Mednje spadajo vnetje, regeneracija, hiper- in parakeratoza, mehanski vpliv materničnega vložka (IUV), prisotnost žleznih celic po histerektomiji, vpliv zdravljenja, endometrijske celice po 40. letu starosti, tubarna metaplazija, folikularni cervicitis in še druge. Če je v brisu vnetje, vendar ga je vsaj četrtina pregledna in lahko ocenimo, ali so celice normalnega videza, ga ocenimo kot negativnega. Ginekolog se glede na klinično sliko sam odloči, ali bo vnetje zdravil ali ne. Če v brisu vidimo povzročitelja vnetja, ga vpišemo in s tem ginekologu verjetno pomagamo pri odločitvi o nadaljnjem postopku. Regeneracija je proces, pri katerem celice ploščatega ali žleznega epitelija zaradi različnih vzrokov, kot so vnetje, poškodba, krioterapija in biopsija, propadejo, nadomestijo pa jih nove celice z diferenciacijo iz bazalnega sloja. V BMV vidimo krpe velikih nezrelih celic z jasnimi citoplazemskimi mejami in povečanimi jedri s poudarjenimi jedrci. Seveda reaktivnih sprememb ni vedno lahko ločiti od atipičnih sprememb ploščatega

epitelija ali celo od ploščatocelične intraepitelijske lezije nizke stopnje (PIL-NS). Pri tem pomagajo izkušnje, zato morajo presejalci tiste BMV, v katerih vidijo reaktivne spremembe, pokazati citopatologu, da se dokončno odloči o njih. Pri ženskah, ki imajo vstavljen IUV, je zelo pomembno, da je to označeno na napotnici. Zaradi kroničnega draženja, ki ga povzroča IUV, so namreč vidne spremembe na endocervikalnih in/ali endometrijskih žleznih celicah, kar lahko povzroči napačno pozitiven izvid. Tudi prisotnost žleznih celic po histerektomiji lahko povzroči napačno pozitiven izvid. V novi klasifikaciji smo med nepatološke spremembe dodali tubarno metaplazijo, ki ima dokaj značilno sliko, vendar pa lahko citopatologom in presejalcem povzroča preglavice zaradi podobnosti z atipičnimi žleznimi celicami ali celo s ploščatocelično intraepitelijsko lezijo visoke stopnje (PIL-VS). V brisu najdemo cilidrične endocervikalne celice v majhnih skupinah ali nagrmdene drugo čez drugo, s povečanimi jedri, ki so pogosto tudi hiperkromna, vendar je kromatin enakomerno razporejen, citoplazma pa je vakuolizirana. Cilije na terminalni plošči so značilne za tubarno metaplazijo in nam jo pomagajo prepoznati. Folikularni cervicitis je redka oblika kroničnega cervicitisa in predstavlja razvoj zrelih limfocitov foliklov pod stanjšanim ploščatim epitelijem predvsem pri postmenopavzalnih ženskah, pri ženskah z ulceroznimi spremembami na materničnem vratu, lahko pa ga povzroči tudi grobo jemanje brisov. V BMV vidimo številne limfatične celice, plazmatke in posamezne makrofage. Sprememba ni predrakava, lahko pa neizkušenega pregledovalca zavede, da postavi napačno pozitivno diagnozo. V rubriko druge spremembe navadno uvrstimo nespecifične reaktivne spremembe na ploščatem ali žlezem epiteliju. Celice ležijo v skupinah, imajo povečana jedra, vidni so nukleoli. Citoplazma je obilna, vidne so jasne meje med celicami. Po citoplazmi ločimo, ali so spremenjene ploščate ali žlezne celice.

Med neneoplastičnimi spremembami je treba posebno pozornost posvetiti predvsem hiper- in parakeratozi, ker se pod to benigno spremembo epitelija lahko skriva displazija ali celo karcinom (4). Zato je pri hiper- in parakeratozi v Smernicah za celostno obravnavo žensk z predrakavimi spremembami (Smernice za ginekologe) (5) priporočen ponovni odvzem brisa po 12 mesecih, za vse druge nepatološke spremembe pa je priporočilo redna kontrola.

Čeprav BMV ni namenjen odkrivanju raka ali predrakavih sprememb na endometriju, prisotnost endometrijskih celic po 40. letu starosti ginekologa opozori, da je potrebna obravnavna ženske glede na dejavnike tveganja za razvoj endometrijskega karcinoma.

Patološke spremembe

Patološke spremembe na ploščatem epiteliju delimo v 5 kategorij:

- atipične ploščate celice, neopredeljene (APC-N),
- atipične ploščate celice, ni mogoče izključiti ploščatocelične intraepitelijske lezije (PIL) visoke stopnje (APC-VS),
- ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopnje (PIL-NS, blago diskariotične ploščate celice),
- ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje (PIL-VS, zmerno in hudo diskariotične celice),
- ploščatocelični karcinom (P-CA).

Razdelitev patoloških sprememb na ploščatem epiteliju se nekoliko razlikuje od razdelitve po stari napotnici. Izpustili smo kategorijo *atipične metaplastične celice* in namesto nje uvedli *atipične ploščate celice, ni mogoče izključiti* ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje (APC-VS). To je vmesna kategorija, ker so spremembe na celicah neizrazite in jih ne moremo zlahka razvrstiti v kategorijo PIL-NS niti v PIL-VS. Zato je pri oceni APC-VS priporočena kolposkopija, na podlagi tega pa odločitev o nadaljnji obravnavi. Druga razlika med staro in novo klasifikacijo je združitev razredov *zmerna diskarioza* in *huda diskarioza* v enotno skupino PIL-VS, kajti reproducibilnost teh dveh razredov je bila slaba, postopek pa je bil pri obeh enak, tj. napotitev na kolposkopijo in odvzem tkiva za histološko preiskavo.

Če so v brisu atipične žlezne celice, skušamo določiti, ali so endocervikalne ali endometrijske. Patološke spremembe na endocervikalnih žleznih celicah delimo na 4 kategorije:

- atipične žlezne celice, neopredeljene (AŽC-N),
- atipične žlezne celice, verjetno neoplastične (AŽC-VS),
- endocervikalni adenokarcinom *in situ* (AIS),
- adenokarcinom (A-CA).

Tako na endocervikalnih kot na endometrijskih žleznih celicah lahko vidimo različne celične spremembe, povezane z benignimi procesi v cervikalnem kanalu in endometriju. Te spremembe niso specifične za določene procese, ampak lahko celo posnemajo neoplastične spremembe. Zato je s citološkega vidika delitev na neopredeljene (AŽC-N) in verjetno neoplastične atipične žlezne celice (AŽC-VS), kot jo predvideva nova klasifikacija, zelo težka. Zato smo novembra 2010 v okviru Citološke sekcije s pomočjo Onkološkega inštituta in Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani organizirali posebno delavnico, posvečeno prav spremembam na žlezem epiteliju. V novih smernicah za ginekologe je obravnavna žensk z AŽC-N in AŽC-VS enaka, za kar nam je citopatologom žal, ker menimo, da je abrazija pri AŽC-N nekoliko preagresiven postopek. Vendar se je ginekološka stroka odločila tako in smernic se je treba držati.

Priporočila

Zelo pomembna razlika med novo in staro napotnico je v tem, da so vsi postopki obravnave žensk s spremembami na materničnem vratu napisani v Smernicah za ginekologe (5) in da citopatologi večinoma ne bomo več odločali o tem, kaj se bo z žensko dogajalo pozneje. Samo ginekolog pozna celotno zgodovino BMV in tudi rezultate HPV-testiranja, zato lahko le on odloča o tem, kaj je za žensko najpomembnejše storiti. Tudi ta korak predstavlja poenotenje z Bethesda. Izjemoma bomo citopatologi zapisali, da bi radi ponovitev BMV pri hudem vnetju, pri katerem ne bomo prepričani o svoji oceni, ali pa pri atrofiji, ko včasih vidimo atipije in ne vemo, ali so posledica hormonskega stanja ali pa je v BMV vidna diskarioza. Zato bo zelo pomembno, da bodo ginekologi zelo dobro poznali nove Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Upamo, da bo posodobljena klasifikacija ginekologom pomagala pri enotni obravnavi žensk s spremembami na materničnem vratu in da bodo lahko svoje rezultate zdravljenja in odkrivanja predrakavih sprememb brez težav primerjali z drugimi iz svetovne literature.

Literatura

1. Solomon D, Nayar N. The Bethesda system for reporting cervical cytology. Definition, criteria, and explanatory notes, sec ed. New York Berlin Heidelberg Hong Kong London Milan Paris Tokyo Springer 2004, 1994.
2. Pogačnik A, Kirbiš Srebotnik I, Repše Fokter A et al.: Navodila za poenotenje izvidov brisov materničnega vratu. 2. prenovljena izdaja. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2005.
3. Wiener HG, Klinkhamer P, Schenck U, Bulten J, Bergeron C, Herbert A. Laboratory guidelines and quality assurance practices for cytology. In: Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener HG, Herbert A, Daniel J, von Karsa L, editors. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed. International Agency for research on Cancer; 2008.
4. Williamson BA, DeFrias DVS, Gunn R, et al.: Significance of extensive hyperkeratosis on cervical/vaginal smears. *Acta Cytol* 2003; 47: 749–752.
5. Uršič-Vrščaj M, Rakar S, Možina A, et al.: Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu (2011) v tisku.

